

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

## ⑫ 公開特許公報(A)

昭63-215694

⑤Int.Cl. <sup>4</sup>	識別記号	庁内整理番号	⑬公開 昭和63年(1988)9月8日
C 07 H 19/09		7417-4C	
19/10		7417-4C	
// A 61 K 31/70	ADZ	7417-4C	
C 07 H 19/06		7417-4C	
19/067		7417-4C	審査請求 未請求 発明の数 3 (全10頁)

⑭発明の名称 2'-デオキシ-2'-(S)-アルキルピリミジンヌクレオシド誘導体

⑰特 願 昭62-49540

⑱出 願 昭62(1987)3月4日

⑲発明者 上 田 亨 北海道札幌市西区円山西町8丁目6-27  
 ⑲発明者 松 田 彰 北海道札幌市北区北23条西13丁目 文部省用地(番地なし) 南新川公務員宿舍10-501号  
 ⑲発明者 竹 貫 健 二 北海道札幌市白石区南郷通16丁目北2番8号  
 ⑲発明者 町 田 治 彦 千葉県銚子市栄町2丁目2番地の2  
 ⑲出 願 人 ヤマサ醤油株式会社 千葉県銚子市新生町2丁目10番地の1

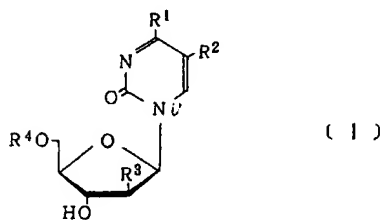
## 明 細 書

## 1. 発明の名称

2'-デオキシ-2'-(S)-アルキルピリミジンヌクレオシド誘導体

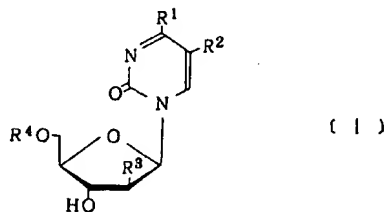
## 2. 特許請求の範囲

## 1) 一般式(Ⅰ)



(式中、R<sup>1</sup>はアミノ基または水酸基、R<sup>2</sup>は水素原子または低級アルキル基、R<sup>3</sup>は低級アルキル基、R<sup>4</sup>は水素原子またはリン酸残基をそれぞれ示す。)で表される2'-デオキシ-2'-(S)-アルキルピリミジンヌクレオシド誘導体またはその塩。

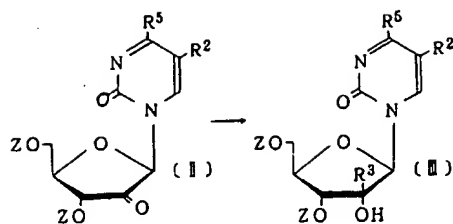
## 2) 下記の第1～3工程よりなる一般式(Ⅰ)



(式中、R<sup>1</sup>はアミノ基または水酸基、R<sup>2</sup>は水素原子または低級アルキル基、R<sup>3</sup>は低級アルキル基、R<sup>4</sup>は水素原子またはリン酸残基をそれぞれ示す。)で表される2'-デオキシ-2'-(S)-アルキルピリミジンヌクレオシド誘導体の製造法。

## 第1工程;

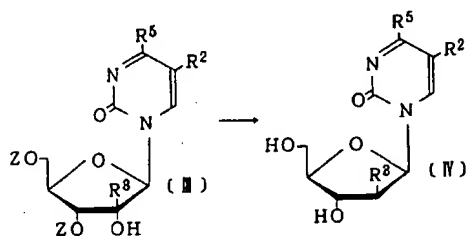
下記一般式(Ⅱ)で表される化合物の糖部2'位をアルキル化剤によりアルキル化し、下記一般式(Ⅲ)で表される化合物を得る工程



(式中、 $R^1$  および  $R^2$  は前記と同意義であり、 $R^3$  はアルコキシ基、Z は保護基を示す。)

## 第2工程；

下記一般式 (III) で表される化合物の糖部 2' 位の水酸基をアシル化した後、還元剤により還元し、次いで脱保護して下記一般式 (IV) で表される化合物を得る工程



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および Z は前記と同意義。)

(式中、 $R^1$  はアミノ基または水酸基、 $R^2$  は水素原子または低級アルキル基、 $R^3$  は低級アルキル基、 $R^4$  は水素原子またはリン酸残基をそれぞれ示す。) で表される 2'-デオキシ-2' (S)- $\alpha$ -アルキルピリミジンヌクレオシド誘導体またはその塩を有効成分として含有してなる抗ウイルス剤。

## 3. 発明の詳細な説明

### 〔産業上の利用分野〕

本発明は、新規化合物、2'-デオキシ-2' (S)- $\alpha$ -アルキルピリミジンヌクレオシド誘導体、その製造法およびそれを有効成分として含有してなる抗ウイルス剤に関するものである。

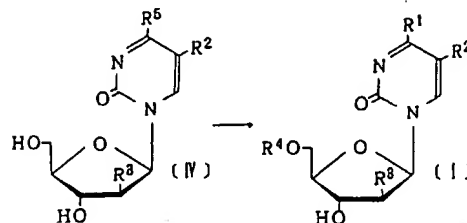
### 〔従来の技術〕

近年、種々のウイルス感染症の病原ウイルスに関する研究が進むにつれ、その予防薬や治療剤の開発が注目を集めている。

従来、化学療法による抗ウイルスの剤としてイドクスウリジン、シタラビン、ピダラビン、アシクロビルが臨床に供されている (たとえば水島裕、

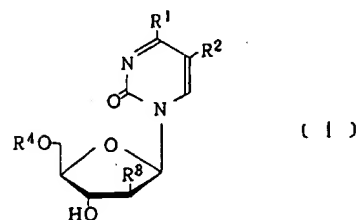
## 第3工程；

下記一般式 (IV) で表される化合物の塩基部 4 位を加水分解またはアミノ化し、所望によりさらに糖部 5' 位をリン酸化することにより下記一般式 (I) で表される化合物を得る工程



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  は前記と同意義。)

## 3) 一般式 (I)



宮本昭正共著、1986年版 今日の治療薬 解説と便覧、第47~50頁、1986年3月10日発行、南江堂参照) のをはじめ、各種の抗ウイルス活性ヌクレオシドの医薬としての開発が進められている。

### 〔発明が解決しようとする問題点〕

しかしながら、上記薬剤は抗ウイルス活性スペクトル、低吸収性、難溶解性、易分解性、薬剤耐性ウイルス株の出現、種々の副作用などにより臨床面での利用が制限されるなどの問題があるものが多い。このため、新規な抗ウイルス剤の開発が強く要望されている。

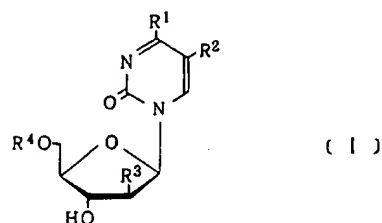
本発明はすぐれた抗ウイルス作用を有する新規な化合物を提供することを主たる目的とするものである。

### 〔問題点を解決するための手段〕

本発明者らは、抗ウイルス剤として有用な新規化合物を開発すべく研究を重ねた結果、下記一般式 (I) で表される 2'-デオキシ-2' (S)- $\alpha$ -アルキルピリミジンヌクレオシド誘導体が優れ

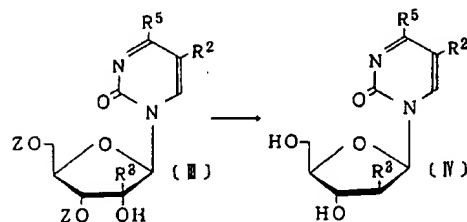
た抗ウィルス活性を有していることを見出した。  
本発明は、該知見に基づいて完成されたものである。

すなわち、本発明は、一般式 (I)



(式中、 $R^1$ はアミノ基または水酸基、 $R^2$ は水素原子または低級アルキル基、 $R^3$ は低級アルキル基、 $R^4$ は水素原子またはリン酸残基をそれぞれ示す。) で表される 2'-デオキシ-2' (S)-アルキルピリミジンヌクレオシド誘導体またはその塩に関するものである。

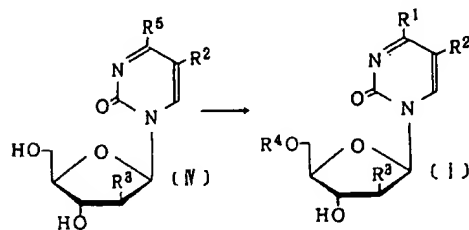
また、本発明は、下記の第1～3工程よりなる上記一般式 (I) で表される 2'-デオキシ-2' (S)-アルキルピリミジンヌクレオシド誘導体の製造法に関するものである。



(式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ およびZは前記と同意義。)

### 第3工程；

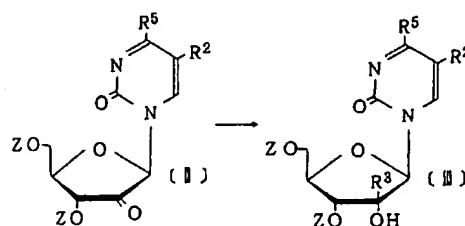
下記一般式 (IV) で表される化合物の塩基部4位を加水分解またはアミノ化し、所望によりさらに糖部5'位をリン酸化することにより下記一般式 (I) で表される化合物を得る工程



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ は前記と同意義。)

### 第1工程；

下記一般式 (II) で表される化合物の糖部2'位をアルキル化剤によりアルキル化し、下記一般式 (III) で表される化合物を得る工程



(式中、 $R^2$ および $R^3$ は前記と同意義であり、 $R^4$ はアルコキシル基、Zは保護基を示す。)

### 第2工程；

下記一般式 (III) で表される化合物の糖部2'位の水酸基をアシル化した後、還元剤により還元し、次いで脱保護して下記一般式 (IV) で表される化合物を得る工程

さらに本発明は前記一般式 (I) で表される 2'-デオキシ-2' (S)-アルキルピリミジンヌクレオシド誘導体またはその塩を有効成分として含有してなる抗ウィルス剤に関するものである。

以下、本発明について詳述する。

本発明化合物である 2'-デオキシ-2' (S)-アルキルピリミジンヌクレオシド誘導体は、前記一般式 (I) で表されるものである。該一般式における  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は前記定義のとおりであるが、 $R^2$  および  $R^3$  の低級アルキル基の具体例としては、炭素数1～3の低級アルキル基、さらに具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピルなどが挙げられる。

このような本発明化合物の代表例としては、たとえば 2'-デオキシ-2' (S)-メチルシチジン、2'-デオキシ-2' (S)-エチルシチジン、2'-デオキシ-2' (S)-プロピルシチジン、2'-デオキシ-2' (S)-メチルウリジン、2'-デオキシ-2' (S)-エチルウリジン、2'-デオキシ-2' (S)-イソプロ

ビルウリジン、2' (S)-メチルチミジン、2' (S)-エチルチミジン、2' (S)-プロピルチミジンなどのヌクレオシドおよびこれらの5'-リン酸エステルが挙げられる。

これらの本発明ヌクレオシドの中でも、一般式(I)中のR<sup>1</sup>が水素原子またはメチル基、R<sup>2</sup>がメチル基である化合物群、特に2'-デオキシ-2' (S)-メチルシチジンおよび2' (S)-メチルチミジンが単純ヘルペスウイルス(HSV)に対して強力な抗ウイルス活性を有している。

本発明化合物は塩の形態も包含するものであり、かかる塩としては、たとえば前記一般式(I)のR<sup>1</sup>が水素原子である場合には塩酸塩または硫酸塩などの酸付加塩、R<sup>1</sup>がリン酸残基である場合にはナトリウム塩、カリウム塩またはリチウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩もしくはアンモニウム塩などの薬学的に許容される任意の塩が例示される。

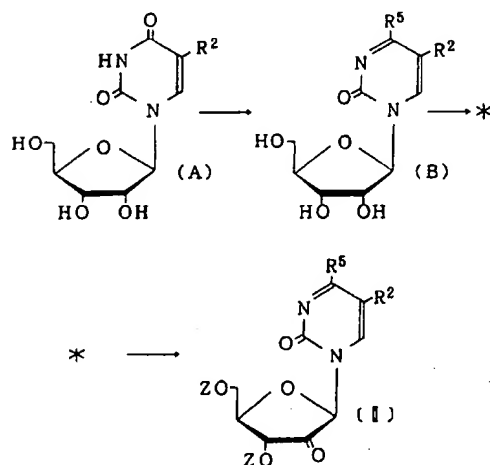
本発明化合物は、新規化合物であり、上記に述べた3反応工程により製造することができる。各

反応工程について以下詳細に説明する。

#### 第1工程

本発明方法における原料化合物であるビリジンヌクレオシド誘導体は一般式(II)で表されるものである。該式中のR<sup>3</sup>およびZは前記定義のとおりであり、R<sup>3</sup>のアルコキシル基の具体例としては炭素数1~3の低級アルコキシル基、さらに具体的にはメトキシ、エトキシ、プロポキシなどが挙げられる。またZの保護基としては、通常のヌクレオシドの保護基として使用されるものであればよく、たとえばアセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイルなどのアシル基、ベンジリデンなどのアルキリデン基、トリチルなどのアリールアルキル基、テトライソプロピルジシロキシル(TIPDS)、トープチルジメチルシリルなどのシリル保護基が例示できる。

本原料化合物は公知の方法を応用して合成することができる。たとえば次のような反応経路により調製することが可能である。



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびZは前記と同意義。)

すなわち、一般式(A)で表されるウリジン類の糖部水酸基を保護した後、塩基部4位をハロゲン化剤によりハロゲン化し、次いでこれにアルコキシドを反応させてアルコキシル基を導入し、一般式(B)化合物を得る。一般式(B)で表される4-アルコキシ体の糖部3'および5'位を保護した後、糖部2'位水酸基を酸化することによ

り原料化合物を得ることができる。

ハロゲン化反応における水酸基の保護基としては、ハロゲン化反応の障害にならないものであれば特に限定されず、アシル基、アルキリデン基、アリールアルキル基など通常の水酸基の保護基が適用されるが、特に酸の存在により脱離しない保護基、たとえばアシル基が好ましい。

たとえばアシル保護反応は常法によって行えばよく、一般式(A)化合物に反応溶媒(たとえばビリジン、ピコリン、ジエチルアニリン、ジメチルアミノビリジン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、トリエチルアミンなどの単独または混合溶媒)中でアシル化剤(たとえば、酢酸、プロピオン酸、酪酸、安息香酸、置換安息香酸などの酸無水物もしくはそれらの酸塩化物など)を3~10倍モル、反応温度0~50℃で反応させることにより実施することができる。

ハロゲン化反応は、不活性溶媒(たとえば、クロロホルム、塩化チメレンなど)中、ハロゲン化剤を作用させる方法により行うことができる。ハ

ロゲン化剤としては塩化チオニル、臭化チオニル、オキシ塩化リンなどを適用することができ、必要に応じてジメチルスルホキシドなどの有機溶媒溶液として使用してもよい。使用量は一般式(A)化合物1モルに対して1~5モル程度である。反応は、加熱還流下で行えばよい。

アルコキシシル基の導入反応は、保護基を有する一般式(A)の4-ハロゲン体反応溶媒(たとえば、メタノール、エタノール、プロパノール)中でアルコキシド(たとえば、ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムエトキシド、ナトリウムプロポキシドなど)を1~5倍モル程度加熱反応させることにより実施することができる。

3'位および5'位の保護基としては、前記のハロゲン化反応で使用するものと同一のものでよく、好ましくはシリル保護基であり、特にTIPS基が好適である。

シリル化保護を例にして説明すれば、シリル化剤の使用量は一般式(B)化合物1モルに対して

できる。前記式中、ハロゲンとしては、塩素、ヨウ素、臭素が挙げられ、ヨウ素、臭素が好ましい。グリニヤール試薬の具体例としては、目的とする一般式(I)化合物のR'によって異なるが、臭化メチルマグネシウム、ヨウ化メチルマグネシウム、臭化エチルマグネシウム、ヨウ化プロピルマグネシウムなどが用いられる。グリニヤール試薬の使用量は一般式(II)化合物1モルに対して1~10モル、好ましくは、2~4モルである。

反応は、エーテル、エチレングリコールジメチルエーテルまたはジオキサンなど単独もしくは二種類以上を混合した不活性溶媒中窒素あるいはアルゴンなどの不活性ガス雰囲気下で実施し、反応温度は冷却下、好ましくは0~80℃である。

前述のようにして製造した一般式(III)化合物の単離は、通常の方法を適用すればよく、たとえばエーテルと水で分配後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチルなどの有機溶媒で溶出し結晶化する。なお、本工程のアルキル化反応においては、目的と

1~3モルの範囲から適宜選定でき、反応条件は前述のアシル化反応と同様の条件を採用できる。

2'位水酸基の酸化方法としては、クロム酸-ピリミジン-無水酢酸の複合体などを用いるクロム酸酸化(A法)もしくは、塩化オキサリル-ジメチルスルホキシドなどにより生じる活性化ジメチルスルホキシドを用いる活性化ジメチルスルホキシド酸化(B法)などを採用することができる。反応はA法の場合-10℃~室温、B法の場合-10~-70℃で1~10当量の酸化剤の存在下に実施することができる。

前述のようにして製造される原料化合物は、通常の方法を適用すればよく、たとえば溶媒を留去後、カラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン等の適当な有機溶媒にて結晶化する。

本発明方法の第1工程は原料化合物の2'位をアルキル化剤によりアルキル化する反応工程である。

本工程におけるアルキル化剤としては一般式 $R^2HgX$ (式中、 $R^2$ は前記と同意義、 $X$ はハロゲンを示す。)で表されるグリニヤール試薬が使用

するリボフラノシル誘導体のほかにアラビノフラノシル誘導体も副生成するが、これらはシリカゲルカラムクロマトグラフィーなどで容易に分離することができる。

## 第2工程

本発明方法の第2工程は、一般式(III)化合物の2'位水酸基をアシル化した後、還元剤を用いて還元し、次いで脱保護することにより実施される。

2'位のアシル化反応は第1工程の原料化合物の調製において説明したアシル化反応と同様に行えばよい。

還元反応における還元剤としては、有機スズ水素化合物が好ましく、たとえば、水素化トリ-n-ブチルスズ、水素化トリフェニルスズなどが用いられる。還元剤の使用量は一般式(III)化合物1モルに対して1~3モルが用いられる。

還元反応は、トルエンなどの有機溶媒中、アゾジイソブチロニトリルまたはジ-n-ブチルペルオキシドなどの触媒の存在下で還元剤を反応させ

て行い、反応温度は50～150℃が好ましい。

還元反応後の脱保護は、使用した保護基に応じた酸性加水分解、アルカリ性加水分解、フッ化アンモニウム処理、接触還元などの通常の処理を適宜選択して行えばよい。

このようにして合成される一般式(IV)化合物は、通常のシリカゲルカラムクロマトグラフィー等にて単離することができる。

### 第3工程

目的物として本発明化合物のR<sup>1</sup>がアミノ基のものを得る場合には、一般式(IV)化合物をアミノ化反応に付し、R<sup>1</sup>が水酸基であるものを得る場合には加水分解反応に付す。

アミノ化反応は常法に従って行えばよく、たとえば封管中でメタノール性アンモニアを一般式(IV)化合物に反応させることにより行うことができる。反応温度は50～150℃である。

加水分解反応も、常法に従って行えばよく、特に酸性加水分解が好ましい。

また、一般式(I)中R<sup>1</sup>がリン酸残基である

化合物の製造を目的とする場合には、上述のアミノ化反応もしくは、加水分解反応終了後、オキシ塩化リン、テトラクロロピロリン酸などの通常のヌクレオシドの5'位の選択的リン酸化に使用するリン酸化剤と反応させて常法により遊離酸型または塩型の目的化合物を得ることができる。

このようにして合成される本発明化合物は、一般のヌクレオシド、ヌクレオチドの単離精製に使用されている方法を適宜組み合わせ分選精製することができる。たとえば、ヌクレオシド体(一般式(I)のR<sup>1</sup>が水素原子)の場合には溶媒除去後、エタノール等の適当な溶媒から結晶化すればよく、必要に応じ塩型として得ることもできる。ヌクレオチド体(一般式(I)のR<sup>1</sup>がリン酸残基)の場合にはイオン交換樹脂などのイオン交換カラムクロマトグラフィー、活性炭などの吸着カラムクロマトグラフィーなどにより精製し、凍結乾燥または結晶化により遊離酸型を得ることができ、必要に応じて塩型として得ることもできる。

本発明化合物またはその塩は、単純ヘルペスウ

イルス(HSV)に対して抗HSV作用を示し、これらを有効成分とする本発明薬剤は単純ヘルペスウイルス感染症の治療の場で用いられる。

本発明薬剤の有効成分である本発明化合物の投与量は、患者の重症度、薬物に対する忍容性などにより異なり、最終的には医師の判断により決定されるべきものであるが、通常成人1日当り0.1～10g、好ましくは0.2～5gであり、これを1回または分割して投与する。投与方法は投与ルートに適した任意の形態をとることができる。

本発明薬剤は任意慣用の製剤方法により投与用に調製することができる。したがって、本発明薬剤は人体医薬として好適な一般式(I)で表される2'-デオキシ-2'-(S)-アルキルピリミジンヌクレオシド誘導体を含有する製剤組成物を包含するものである。

このような組成物は任意所要の製薬用担体または補助剤により慣用の方法で投与に供される。

たとえば経口投与用の組成物製剤である場合には、消化管からの吸収に好適な形態で提供され、

錠剤、カプセル剤、散剤、糖衣錠、顆粒剤など固型剤、シロップ剤、懸濁剤、エリキシル剤などの液剤として調製すればよい。固型剤の場合、シロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビット、トラガカント、ポリビニルピロリドンなどの結合剤、乳糖、砂糖、コーンスターチ、りん酸カルシウム、ソルビット、グリシンなどの賦形剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカなどの潤滑剤、馬鈴薯でんぷんなどの崩壊剤、湿潤剤、安定化剤、矯味剤などの補助剤を製剤学的配慮により選択使用して製剤化することができる。液剤の場合は、補助剤として、必要に応じてソルビットシロップ、メチルセルロース、グルコース/糖シロップ、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲル、水素化食用脂などの懸濁化剤、乳化剤、p-ヒドロキシ安息香酸メチル、p-ヒドロキシ安息香酸プロピル、ソルビン酸などの防腐剤を用いることができる。

また、注射投与用の組成物製剤を調製する場合

は、本発明の有効成分である本発明化合物に必要によりpH調整剤、緩衝剤、安定化剤、保存剤、可溶性化剤などを添加し、常法により、皮下、筋肉内、静脈内注射剤とする。

#### 〔発明の効果〕

以下に、本発明薬剤の有効成分である一般式(1)化合物の抗HSV作用についての試験方法および結果を以下に述べる。

#### 試験方法

A. ヒト胎児肺由来細胞をイーグルMEM培地(10%胎児血清添加)で継代培養する。  
B. 上記継代培養したものを親培養とし、これを2倍に希釈した細胞懸濁液を150 $\mu$ l/ウェルの割合で96穴マイクロウェルに播き、炭酸ガスインキュベーター内で37℃、4～5日間培養する。  
C. 培養液を捨て、50%組織培養感染量の100～320倍(100～320TCID<sub>50</sub>)のHSVタイプ1(HSV-1)VR3株またはHSVタイプ2(HSV-2)MS株を接種する。37℃、1時間インキュベートした後、ウイルス液は

捨て、適当濃度の被験化合物を含むイーグルMEM培地(2.5%血清添加)を加えて37℃で培養する。被験化合物は通常100～1 $\mu$ g/mlの範囲で0.5log10倍段階希釈して試験に供す。

D. 2～3日間培養後、被験化合物を含まない対照がウィルス感染により完全に細胞が変性した時点で顕微鏡下各ウェルの細胞変性効果(CPE)の程度を観察し、スコア0～4をつける。

E. CPEを50%以上阻止(CPEスコア2以下)する最少濃度を被験化合物の最少有効濃度(MIC)とする。

#### 試験結果

被 験 化 合 物				M I C ( $\mu$ g/ml)	
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	HSV-1	HSV-2
NH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	10	10
OH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	32	32

#### 実施例

以下に本発明の実施例をあげて本発明について具体的に述べるが、本発明は何らこれらによって

限定されるものではない。

実施例 1 2'-デオキシ-2'-(S)-メチルシチジン(一般式(I)、R<sup>1</sup>=NH<sub>2</sub>, R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=CH<sub>3</sub>, R<sup>4</sup>=H)の塩酸塩の製造

1) 4-O-エチルウリジン(一般式(B), R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)の合成

2', 3', 5'-トリ-O-アセチルウリジン3.35gをクロロホルム50mlに溶解させ、塩化チオニル8.1mlおよびジメチルホルムアミド0.5mlを加え、6時間30分還流した後、減圧乾固させた。残渣をエタノール20mlに溶解させ、1規定のナトリウムエトキシド30ml加え、2時間還流した後、1規定の塩酸で中和し、析出した塩を濾別して溶液を濃縮乾固した。これをシリカゲルカラム(4×31cm)に吸着させ、目的化合物含有画分を16%エタノール-クロロホルムで溶出し、溶媒を留去して目的物の粗結晶を得た。これをエタノールより再結晶して目的物2.08g(収率84.2%)を得た。

融点: 136～137.5℃

元素分析値: C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>・1/3 H<sub>2</sub>Oとして

計算値 C:46.97, H:6.09, N:9.96, O:36.98

実測値 C:46.91, H:6.02, N:9.98, O:37.09

2) 1-(3,5-TIPDS- $\beta$ -D-エリスロペントフラン-2-ウロシル)-4-エトキシ-2-ビリミジノン(一般式(II), R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, Z(3')-Z(5')=TIPDS)の合成

4-O-エチルウリジン7.04gをビリジン80mlに溶解させ、氷冷してから1, 1, 3, 3-ジクロロテトラヒソプロピルジシロキサン9.57gを加え、室温で4時間30分攪拌反応させた。氷水を加え、溶媒を留去し、残渣をクロロホルム-水で分配し、クロロホルム層を乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム(10×130cm)に吸着させ、40%酢酸エチル-ヘキサンで溶出された部分を集めて濃縮し、3', 5'-T I



PDS体12.3gを得た。

次に塩化オキサリル2.7mlを塩化メチレン40mlに溶解させ、-70℃に冷却した。これにアルゴン気流下、塩化メチレン20mlに溶解させたジメチルスルホキシド4.8mlを20分間かけて滴下し、その後30分間攪拌した。これに塩化メチレン50mlに溶解させた上記3', 5'-TIPDS体(12.3g)を滴下し、-70℃で2時間攪拌した後、トリエチルアミン20mlを加えてさらに1時間攪拌した。この反応液を室温に戻し、水を加えて分配し、塩化メチレン層を分取して溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶解させ、水と分配した。酢酸エチル層を濃縮乾固し、シリカゲルカラム(5×28cm)に吸着させ、20%酢酸エチル-n-ヘキサンで溶出される目的物質を含む画分を集め、溶媒留去後n-ヘキサンから結晶化して目的物質10.2g(収率72.1%)を得た。

融点: 157.5~159℃

元素分析:  $C_{12}H_{12}N_2O_7Si_2$ として

0.825g(収率40%)を得た。

融点: 179~180.5℃

元素分析:  $C_{12}H_{12}N_2O_7Si_2$ として

計算値 C: 54.51, H: 8.39, N: 5.30

実測値 C: 54.39, H: 8.32, N: 5.17

なお上記シリカゲルカラムにおいて20%酢酸エチル-n-ヘキサン溶出画分からは目的物の異性体(アラビノフラノシル誘導体)が得られた。

4) 4-O-エチル-2'-(S)-メチル-2'

-デオキシウリジン(一般式(IV),  $R^1=$

H,  $R^2=CH_3$ ,  $R^3=OC_2H_5$ )の合成

上記で得られた3', 5'-TIPDS-2'-メチルリボフラノシル体550mgをアセトニトリル10mlに溶解させ、ジメチルアミノピリジン244mgを加え、さらにクロロメチルオキサリル138μlを加えて室温で5分間攪拌した。少量のメタノールを加え、酢酸エチルと炭酸ソーダ水溶液で分取し、有機層を減圧濃縮乾固した。残渣をトルエン10mlに溶解させ、100℃に加熱し、これにトルエン5mlに溶解した水素化トリ-n-

計算値 C: 53.87, H: 7.86, N: 5.46

実測値 C: 53.73, H: 7.87, N: 5.57

3) 1-(2-メチル-3, 5-O-TIPDS-β-D-リボフラノシル)-4-エトキシ-2-ピリミジノン(一般式(III),  $R^1=$  H,  $R^2=CH_3$ ,  $R^3=OC_2H_5$ , Z(3')-Z(5')=TIPDS)の合成

上記の3', 5'-TIPDS体2gをアルゴン気流下エーテル50mlに溶解し、-75℃に冷却し、これに3M-臭化メチルマグネシウム5mlを滴下し、50分間攪拌した。この反応液に1規定の塩化アンモニウム溶液20mlを加え、室温に戻し、エーテルと水を加え分配し、有機層を乾燥後濃縮乾固した。残渣を酢酸エチルに溶解させ、シリカゲル粉末に吸着させ、減圧濃縮乾固した。これをシリカゲルカラム(2.4×25cm)の上に乗せて、40%酢酸エチル-n-ヘキサンで溶出される目的物質を含む画分を集めて濃縮し、n-ヘキサン-酢酸エチルより再結晶して目的物質

ブチルスズ1.5当量および2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル触媒量をアルゴン気流下で滴下した。そのまま1時間反応させた後、減圧濃縮乾固し、シリカゲルカラム(2.4×28cm)に吸着させた。10%酢酸エチル-n-ヘキサンで溶出される画分を集めて濃縮乾固した。残渣をテトラヒドロフラン10mlに溶解させ、フッ化トリ-n-ブチルアンモニウム2.2当量加え、室温で10分間攪拌した。これを酢酸で中和し、少量のシリカゲル粉末を加えて濃縮乾固し、シリカゲルカラム(2.4×13cm)の上に乗せ、5%エタノール-クロロホルム溶出画分を集めて濃縮し、目的物の結晶130mg(収率49.2%)を得た。

融点: 148~149℃

元素分析:  $C_{12}H_{12}N_2O_8$ として

計算値 C: 53.33, H: 6.71, N: 10.36

実測値 C: 53.21, H: 6.71, N: 10.28

5) 2'-デオキシ-2'-(S)-メチルシチジン(一般式(I),  $R^1=NH_2$ ,  $R^2=H$ ,  $R^3=CH_3$ ,  $R^4=H$ )の塩酸塩の合成

氷冷下メタノールにアンモニアガスを飽和させ、これを20mlとり、上記の4-O-エチル-2'-(S)メチル体100mgを加えて溶解させ、封管中100℃で2日間反応させた。徐冷後減圧濃縮し、2規定の塩酸0.25mlを加え、さらにエタノールを加えて減圧濃縮乾固し、エタノールより結晶化して目的物78mg(収率75.9%)を得た。

融点: 167~169℃

元素分析:  $C_{16}H_{18}N_2O_4 \cdot HCl \cdot 1/4 H_2O$ として

計算値 C:42.56, H:5.71, N:14.88

実測値 C:42.86, H:5.79, N:14.52

実施例 2 2'-デオキシ-2'-(S)-エチルシチジン(一般式(I),  $R^1=NH_2$ ,  $R^2=H$ ,  $R^3=C_2H_5$ ,  $R^4=H$ )の塩酸塩の製造

上記実施例1のアルキル化の工程において臭化メチルマグネシウムの代わりに臭化エチルマグネシウムを使用し、次いで順次同じ試薬で反応を行わせ同様に処理することにより2'-デオキシ-

ド50mlを加え、室温で17時間攪拌した。これを1規定の塩酸で中和し、析出する塩を濾別後濾液を濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラム(3×25cm)で精製し、エタノールから結晶化して目的物1.86g(収率65.1%)を得た。

融点: 143~144℃

元素分析値:  $C_{16}H_{18}N_2O_4$ として

計算値 C:50.34, H:6.34, N:9.78, O:33.54

実測値 C:50.22, H:6.33, N:9.76, O:33.69

2) 1-(3,5-O-TIPDS-β-D-エリスロペンチフラン-2-ウロシル)-4-エトキシ-5-メチル-2-ビリミジノン(一般式(II),  $R^1=CH_3$ ,  $R^2=OC_2H_5$ ,  $Z(3')-Z(5')=TIPDS$ )の合成

上記4-O-エチル体6.0gを実施例1と同様に1,1,3,3-ジクロロテトラヒドロプロピルジロキサン、次いで塩化オキサリルジメチル

2'-(S)-エチルシチジンの塩酸塩を得ることができた。

融点: 167~168℃

元素分析:  $C_{16}H_{18}N_2O_4 \cdot HCl \cdot 1/2 H_2O$ として

計算値 C:43.89, H:6.36, N:13.96

実測値 C:43.92, H:6.39, N:14.00

実施例 3 2'-(S)-メチルチミジン(一般式(I),  $R^1=OH$ ,  $R^2=CH_3$ ,  $R^3=C_2H_5$ ,  $R^4=H$ )の製造

1) 4-O-エチル-5-メチルウリジン(一般式(B),  $R^2=CH_3$ ,  $R^3=OC_2H_5$ )の合成

5-メチルウリジン2.58gをアセトニトリル40mlに溶解させ、ジメルアミノビリジン12.5mg, 無水酢酸3.8mlを加えて室温で1時間反応させ、減圧濃縮乾固した。残渣をクロロホルム50mlに溶解させ、ジメチルホルムアミド0.5mlおよび塩化チオニル8.0mlを加え、8時間還流した。溶媒を留去し、残渣をエタノール20mlに溶解させ、氷冷後1規定のナトリウムエトキシ

スルホキシドを反応させ、同様に処理して標記の化合物8.51(84.6%)を得た。

融点: 109~111℃

元素分析:  $C_{16}H_{18}N_2O_4Si_2$ として

計算値 C:54.74, H:8.04, N:5.34

実測値 C:54.54, H:8.03, N:5.29

3) 1-(2-メチル-3,5-O-TIPDS-β-D-リボフラノシル)-4-エトキシ-5-メチル-2-ビリミジノン(一般式(III),  $R^1=CH_3$ ,  $R^2=CH_3$ ,  $R^3=OC_2H_5$ ,  $Z(3')-Z(5')=TIPDS$ )の合成

上記で得られた化合物3.7gを実施例1と同様に臭化メチルマグネシウムと反応させ、同様に処理して標記化合物1.38g(収率36.1%)を得た。

融点: 182~183℃

元素分析:  $C_{16}H_{18}N_2O_4Si_2$ として

計算値 C:55.32, H:8.54, N:5.16

実測値 C:55.19, H:8.54, N:5.40

4) 4-O-エチル-2' (S)-メチルチミジン〔一般式(IV),  $R^1=CH_3$ ,  $R^2=CH_3$ ,  $R^3=OC_2H_5$ 〕の合成

上記で得られた化合物340mgを実施例1と同様に順次クロメチルオキサリル、水素化トリ-n-ブチルスズ、2, 2'-アゾビスイソプロピロニトリル、次いでフッ化トリ-n-ブチルアンモニウムと反応させ、同様に処理して目的化合物10.5mg(収率64.6%)を得た。

融点: 183~185℃

元素分析:  $C_{12}H_{14}N_2O_2$ として

計算値 C: 54.92, H: 7.09, N: 9.85

実測値 C: 54.89, H: 7.08, N: 9.74

5) 2' (S)-メチルチミジン〔一般式(I),  $R^1=OH$ ,  $R^2=CH_3$ ,  $R^3=CH_3$ ,  $R^4=H$ 〕の合成

上記で得られた化合物95mgを水5mlエタノール1mlの混合溶媒に溶解させ、カチオン交換樹脂ダウエックス50(H<sup>+</sup>型)1gを加え、室温で4時間攪拌した。樹脂を濾別後、濾液を濃縮乾固

し、エタノール-n-ヘキサンより結晶化し目的物63mg(収率73.6%)を得た。

融点: 179~180℃

元素分析:  $C_{11}H_{14}N_2O_2$ として

計算値 C: 51.56, H: 6.29, N: 10.93

実測値 C: 51.49, H: 6.26, N: 11.04

実施例 4 2' (S)-メチルチミジン-5'-  
リン酸の製造

2' (S)-メチルチミジン2.56gをトリメチルリン酸60mlへ加えて氷冷し、これに1.83gのオキシ塩化リンを滴下し、さらに1時間攪拌する。この反応液を8gの炭酸水素ナトリウムを含む100gの氷冷中へ注加し、そのまま1時間攪拌し、これにエーテル100ml加えて分配する。水層を濃縮し、アニオン交換樹脂ダウエックス1(ギ酸型)へ吸着させ、1モルのギ酸溶液で溶出し、目的物質を含む画分を集め濃縮し、凍結乾燥して、2' (S)-メチルチミジン-5'-リン酸を得る。

実施例 5 錠剤

2' (S)-メチルチミジン	10g
コーンスターチ	65g
カルボキシセルロース	20g
ポリビニルピロリドン	3g
ステアリン酸カルシウム	2g
全 量	100g

常法により1錠100mgの錠剤を調製する。錠剤1錠中、2' (S)-メチルチミジンを10mgを含有する。

実施例 6 散剤、カプセル剤

2'デオキシ-2' (S)メチルチミジン塩酸塩	20g
結晶セルロース	80g
全 量	100g

両粉末を混合して散剤とする。また散剤100mgを5号のハードカプセルに充填してカプセル剤とする。

特許出願人 (677) ヤマサ醤油株式会社